



TITLE:

脱離基の活性化に基づく触媒的不
斉置換反応およびオキシムを利用
した多置換ピロール合成法の開発(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

黒田, 悠介

CITATION:

黒田, 悠介. 脱離基の活性化に基づく触媒的不斉置換反応およびオキシムを利用した多置換ピロール合成法の開発. 京都大学, 2016, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19656>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-03-22に公開

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	黒田悠介
論文題目	脱離基の活性化に基づく触媒的不斉置換反応およびオキシムを利用した多置換ピロール合成法の開発		

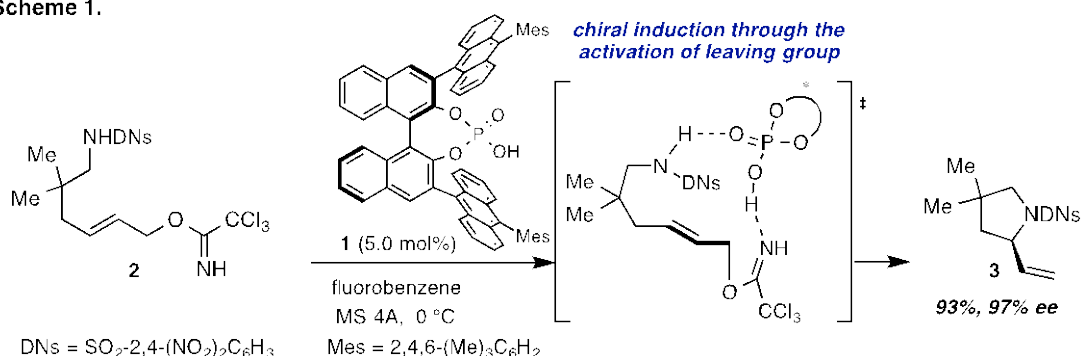
第1章 脱離基の活性化に基づく触媒的不斉置換反応の開発

第1節 脱離基の触媒的活性化に基づく分子内不斉 S_N2' 反応の開発

キラル化合物を供給するうえで触媒的不斉合成の重要性は論をまたず、新たな戦略に基づいた不斉誘起方法論の開発が強く望まれる。近年、有機分子触媒を利用した不斉反応の開発が精力的に行われているものの、付加反応への利用に注目が置かれ、最も基本的な結合形成反応のひとつである置換反応への展開は限られていた。著者は「脱離基を足がかりとして不斉環境を構築する」というアプローチにて、有機触媒的置換反応における新たな不斉誘起方法の開発に取り組んだ。

本戦略の妥当性を分子内 S_N2' 反応にて検証することとし、酸触媒による活性化が可能な脱離基を探索した結果、トリクロロアセトイミダートが適切な中性の脱離基として振る舞うことを見出した。2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド (DNsNH) を求核部位とする基質**2**に対し、フルオロベンゼン中、モレキュラーシーブ存在下にてキラルリン酸**1**を作用させることで良好な収率、エナンチオ選択性にてピロリジン誘導体**3**を得ることに成功した (Scheme 1)。

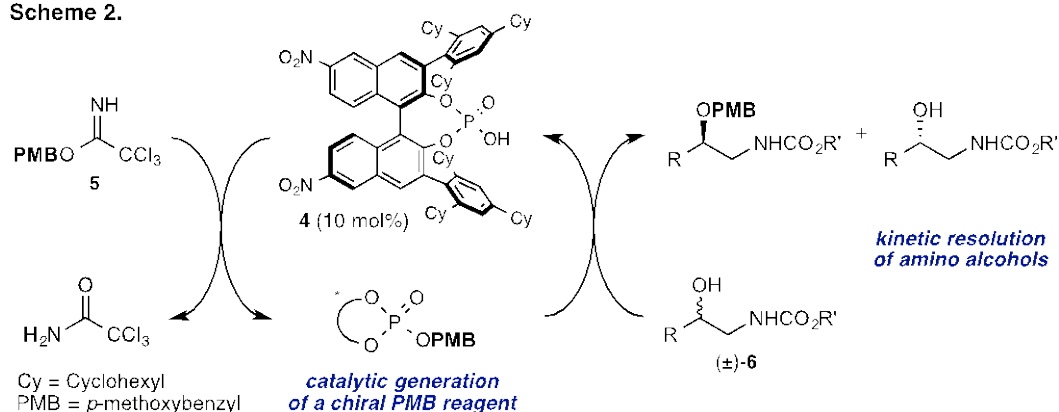
Scheme 1.



第2節 リン酸触媒をキラル脱離基として利用したアミノアルコールの速度論的光学分割

著者は上述の S_N2' を開発する過程において、トリクロロアセトイミダートがキラルリン酸と反応してリン酸エステルを与えることを発見した。そこで、系中で生じるキラルリン酸エステル中間体を不斉求電子剤として利用できれば、リン酸触媒をキラル脱離基として利用した不斉置換反応が実現可能であると考えた。検討の結果、ニトロ基を有するキラルリン酸**4**存在下、パラメトキシベンジル (PMB) トリクロロアセトイミダート**5**とラセミ体のアミノアルコール**6**を室温で反応させたところ、合成化学的に有用な選択性にて**6**の速度論的光学分割が進行した (Scheme 2)。リン酸エステル中間体の生成は¹Hおよび³¹P NMRスペクトルにより確認し、等量反応によって本反応がリン酸エステルを経由して進行していることを明らかにした。

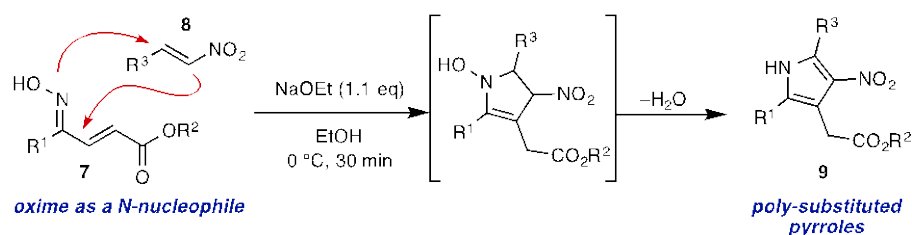
Scheme 2.



第2章 オキシムを利用した多置換ピロール合成法の開発

オキシムは含窒素環構築における有用な基質であり、一般的に酸素原子が求核部位となることが知られている。著者はオキシム**7**の窒素原子による求核攻撃に着目し、ニトロオレフィン**8**との連続的なMichael反応により多置換ピロール**9**の合成が可能であると考えた。条件検討の結果、エタノール中にてナトリウムエトキシドを作用させることで目的の多置換ピロール**9**を得ることに成功した (Scheme 3)。

Scheme 3.



以上、著者はキラルブレンステッド酸による脱離基の活性化を伴った不斉誘起が可能であることを分子内S_N2'反応において実証するとともに、ブレンステッド酸が求核触媒として利用可能であることを見出し、置換反応における新たな不斉誘起法を提示した。また、オキシムの窒素原子による求核攻撃を利用した新規多置換ピロール合成法を開発した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、これまでほとんど報告されてこなかったエナンチオ選択的触媒的置換反応とその展開研究を主にまとめている。特に、不斉有機触媒による脱離基の活性化を実現した点が極めてユニークで独創性が高い。第一章第一節では分子内 S_N2' 反応をキラルブレンステッド酸触媒の活性化メカニズムで実現している。また、第二節では第一節で得られた副生成物を発想として、キラル脱離基に利用するという興味深い展開である。本研究は、精密有機合成に基づく不斉反応、有機触媒の研究として重要な試みであると評価される。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降